

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВО-ВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

Н.Н. Попов,¹ Е.А. Романова²

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,¹ Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины²

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы гуморальные и клеточные факторы противовирусной защиты организма. Рассмотрены механизмы действия ИНФ- $\alpha/\beta/\gamma$, антител, Т-цитотоксических клеток, НК-лимфоцитов, макрофагов. Предложены подходы повышения противовирусного иммунитета.

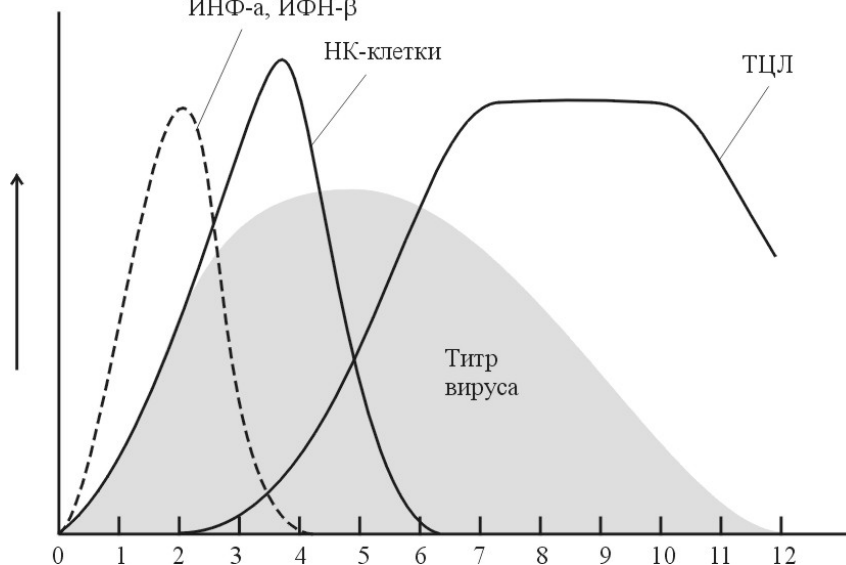
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противовирусный иммунитет, инф- $\alpha/\beta/\gamma$, антитела, т-цитотоксические клетки, НК-лимфоциты, макрофаги

В защите от вирусной инфекции, как и от любой другой, организм использует неспецифические факторы защиты и механизмы клеточного и гуморального иммунитета. Эти механизмы вместе обеспечивают надежную защиту организма от развития летальной инфекции.

Среди гуморальных факторов первыми в борьбу с вирусной инфекцией включаются ИНФ- α и ИНФ- β , среди клеток – НК-лимфоциты и макрофаги (рис. 1). Эти факторы оказывают антивирусное действие с момента его проникновения в организм. ИНФ- α/β связываясь с собственными рецепторами инфицированных клеток (экспрессия этих молекул усиливается под влиянием

инфекции) вызывает в них активацию синтеза 2-5 синтетазы (2,5-олиго-аденилат-синтетазы), которая, в свою очередь, переводит эндогенную РНК-азу из неактивной в активную форму. Последняя и вызывает разрушение вирусной мРНК в клетке (рис. 2). Параллельно с этим процессом происходит активирование протеинкиназы. Активированные протеинкиназы стимулируют фосфорилирование фактора инициации синтеза белка (ФИСБ-2), в результате чего образуется неактивный комплекс ФИСБ₂+ГДФ (гуанозиндифосфат), который блокирует синтез белка вирусных частиц.

Рис. 1. Факторы, участвующие в противовирусной защите организма
ИНФ- α , ИНФ- β



Кроме того, воздействие ИНФ- α и ИНФ- β на НК-клетки усиливает их литическую активность. Цитотоксичность НК-клеток также существенно повышается под влиянием ИЛ-12, синтезируемого активированными макрофагами. Его повышенная продукция отмечается на самых ранних стадиях вирусной инфекции. Таким образом, одним из подходов усиления противовирусного

иммунитета является назначение средств и препаратов, способных усилить выработку эндогенного интерферона, а также препаратов интерферонов, способных играть заместительную роль, выступать в качестве активаторов выработки ИНФ и стимулировать НК-клетки.

Специфическая защита от вирусной инфекции осуществляется механизмами гумо-

рального и клеточного иммунитета. Гуморальный иммунитет вносит существенный вклад в защиту организма только от инфекций, имеющих длительный инкубационный период. Этот тип защитных реакций наблюдается при инфекциях, вызванных энтеровирусами (полиомиелита, Коксаки, ЕСНО) и риновирусами. Антитела способны выступать в качестве основного препятствия распространения вируса по организму в острый период заболевания и при реинфекции. Установлено, что антитела способны блокировать прикрепление вируса к клетке (в случае взаимодействия с соответствующими рецепторами вируса), препятствовать проникновению его внутрь клетки (в случае взаимодействия с эпитопами вируса, ответственными за его слияние с плазматической мембраной клетки-хозяина), агглютинировать вирусные частицы и выступать в качестве опсоинов, что инициирует и облегчает фагоцитоз, а также через активацию системы комплемента приводить к лизису вирусных частиц.

Известно, что антитела не способны проникать внутрь инфицированных клеток и влиять на развитие и размножение вирионов внутри них. Антитела малоэффективны в защите организма от хронических и медленных инфекций. Учитывая это, стимуляция антителообразования при большинстве вирусных инфекций является неоправданной, т.к. не приводит к существенному повышению противовирусного иммунитета.

Основной формой защиты организма от вирусных инфекций является клеточный иммунитет. Главными эффекторами клеточного иммунитета выступают Т-цитотоксические клетки ($CD8^+$ -клетки). Кроме этих клеток в клеточной защите организма принимают участие НК-клетки и макрофаги.

При большинстве вирусных инфекций первые специфические Т-киллеры появляются на 3-4 день развития инфекции, а пик их накопления наблюдается на 7-10 день (рис. 1). Это связано с тем, что процесс трансформации наивных Т-цитотоксических клеток в эффекторные Т-киллеры сопряжен со сложными метаболическими и структурно-функциональными преобразованиями. Установлено, что трансформация наивных Т-цитотоксических клеток в эффекторные Т-киллеры происходит под влиянием двух активационных сигналов (рис. 3): одного, антигенного, который Т-клетка получает от взаимодействия с инфицированной клеткой, другого – в виде ИЛ-2, являющегося фактором пролиферации и дифференцировки для Т-клеток. Под влиянием названных стимулов происходит количественный рост клоноспецифических Т-клеток и трансформация их в эффекторные клетки. В отсутствие ИЛ-2 формирование Т-киллеров не осуществляется. Это хорошо продемонстрировано на примере конгенных линий мышей, дефектных по гену, кодирующему синтез ИЛ-2, а также мышей, дефектных по гену, кодирующему рецептор к этому интерлейкину. Как видно на рис. 3, источником ИЛ-2 могут быть активированные АГ Т-хелперы (T_H1 -клетки, $CD4^+$), а также активированные антигеном Т-цитотоксические лимфоциты. В последнем случае образование Т-киллеров происходит под контролем аутокринного механизма. Сформированные Т-киллеры при взаимодействии с инфицированной клеткой способны как лизировать ее, так и вызывать разрушение вирусных частиц (вирусной ДНК), таким образом предотвращая распространение вируса по организму и инфицирование других клеток.

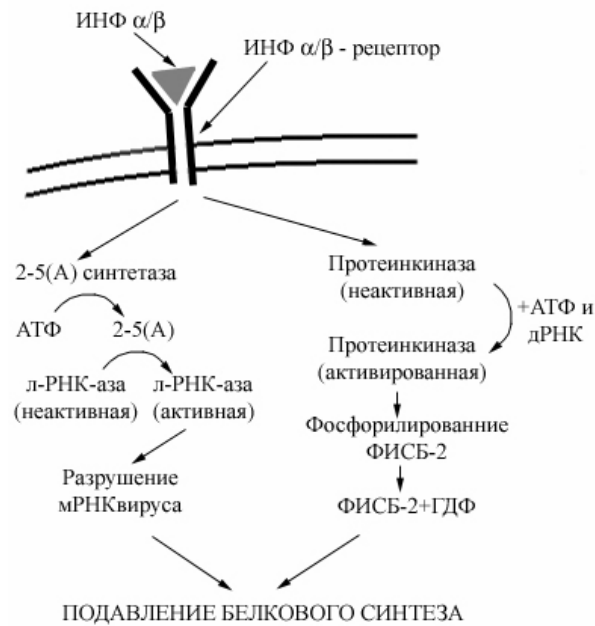


Рис. 2. Интерфероновый механизм подавления вирусной инфекции

Важную роль в подавлении вирусной инфекции играют Т-хелперы (T_H1 , $CD4^+$). Как известно, активированные Т-хелперы участвуют в формировании Т-киллеров, а также продуцируют такие цитокины как ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО, играющие важную роль в развитии иммунных противовирусных реакций. ИНФ-гамма, воздействуя на незараженные клетки, индуцирует их устойчивость к вирусному поражению, а также повышает вируцидную активность макрофагов. ИНФ- γ и ИЛ-2 повышают цитолитическую активность НК-клеток.

Учитывая основные закономерности развития клеточного иммунитета и формирования эффекторных Т-киллеров, а также механизмы активации НК-клеток, можно заключить, что стимуляция клеточного иммунитета и, в частности, противовирусной защиты организма может быть достигнута путем индукции эндогенного ИЛ-2, введения

препаратов ИЛ-2 либо применения ИЛ-2 в комплексе с ИНФ- γ . Как известно, при ряде вирусных инфекций продукция этих цитокинов существенно нарушена.

Если инфекционный процесс протекает на фоне существенного снижения общей иммунореактивности организма (иммунодефицита) рациональным является проведение на первом этапе или в комплексе с иммуностимулирующей терапией иммунокорректирующей терапии. В этом случае могут быть использованы препараты вилочковой железы, костного мозга и др., а также препараты, нормализующие нуклеиновый обмен, метаболизм и биоэнергетику иммунокомпетентных клеток. Без нормализации обменных процессов активация какими-либо средствами цитолитической активности Т- и НК-лимфоцитов является малоэффективной.

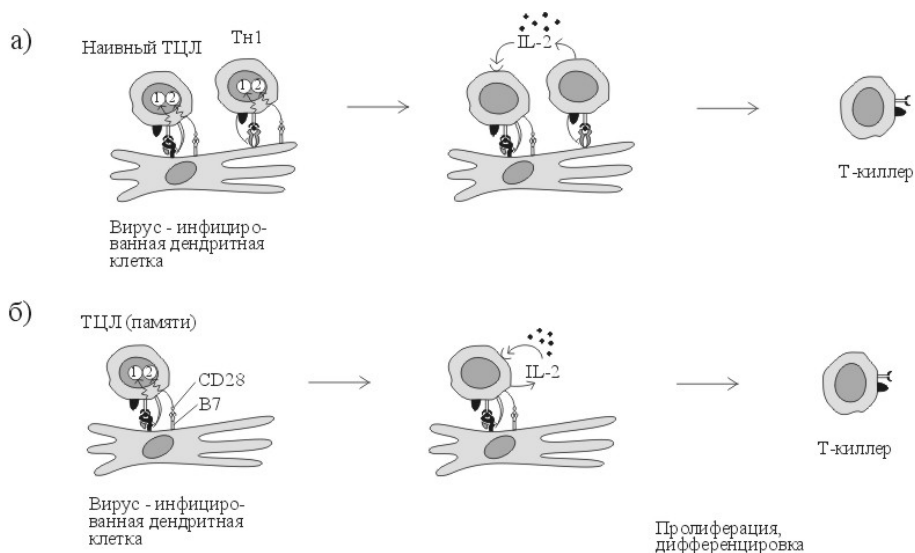


Рис. 3. Процесс формирования вирус-специфического Т-киллера.
ТЦЛ - Т-цитотоксический лимфоцит. Тн1 - Т-лимфоцит хелпер

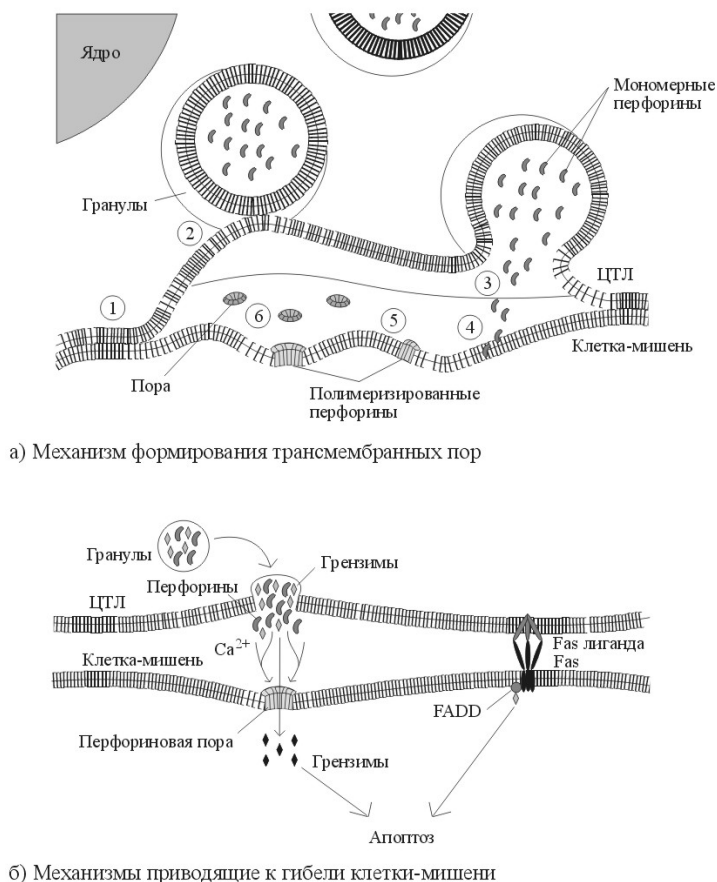


Рис. 4. Механизм цитолиза ТЦЛ клеток-мишеней (вирус-инфицированных клеток)

Напряженность противовирусного иммунитета во многом определяется цитолитической активностью иммунокомпетентных клеток. Механизмы цитолиза вирус-инфицированных клеток представляются следующими (рис. 4). В месте взаимодействия Т-киллера или НК-клетки с клеткой-мишенью цитотоксические клетки посредством механизма экзоцитоза продуцируют два вида веществ: перфорины и фрагментины (грензины). Перфорины на поверхности клетки-мишени полимеризуясь, формируют трансмембранные поры диаметром 5-20 нм, через которые происходит гипергидратация клетки, что и приводит к ее гибели. Также, через образовавшиеся поры в клетку-мишень поступают фрагментины (протеиназы), которые действуя на ДНК клетки и вируса вызывают ее деградацию. Этот механизм всегда участвует в разрушении вирус-инфицированных клеток. Как показано на рисунке, гибель клеток-мишеней может быть также вызвана через индукцию в них

апоптоза. Этот процесс развивается в результате взаимодействия лиганда Fas (ФНО_β-мембранного) лимфоцита с Fas-рецептором клетки-мишени. Как известно, экспрессия Fas-лигандов на лимфоцитах повышается под влиянием антигенной стимуляции, а Fas-рецепторов на зараженных клетках – под влиянием вирусной инфекции. В большинстве случаев перечисленные механизмы действуют одновременно, дополняя и усиливая друг друга, таким образом обеспечивая надежную защиту организма от инфекции и эффективную элиминацию патогенов.

Резюмируя, можно заключить, что противовирусная защита организма, многоэтапная и многокомпонентная, включает в себя как гуморальные, так и клеточные факторы. Развитие защитных реакций требует напряжения всех внутренних резервов организма, существенных структурно-функциональных и метаболических перестроек не только в лимфомиелоидном комплексе, но и в нервной и эндокринной системах, направ-

ленных на мобилизацию адаптационно-компенсаторных процессов организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие для студентов. Одесса. Астропринт, 1999. 604 с.
2. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов // Под ред. А.В. Караулова. -М.: Мед. информ. агентство, 1999. 604 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология. Пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера М.: Медицина, 1990.
4. Ройт А. Основы иммунологии. -М.: Мир, 1991. 327с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология, 2000. №1. С. 61-64.

МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ПРОТИ-ВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ

М.М. Попов,¹ О.А. Романова²

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,¹ Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова України²

РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовані гуморальні і клітинні фактори протівірусного захисту організму. Розглянуті механізми дії ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$, антитіл, Т-цитотоксичних клітин, НК-лімфоцитів, макрофагів. Запропоновані підходи підвищення протівірусного імунітету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: протівірусний імунітет, ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$, антитіла, Т-цитотоксичні клітини, НК-лімфоцити, макрофагі

MECHANISM OF MOLECULAR AND CELL-MEDIATED IMMUNITY TO VIRUSES

N.N. Popov¹, E.A. Romanova²

V.N. Karazin Kharkiv National University,¹ I.I. Mechnikov's Institute of Microbiology and Immunology of Ukraine²

SUMMARY

Mechanisms of humoral and cell-mediated immune responses to viruses were examined in this paper. Mechanisms of IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, antibody, cytotoxic T-lymphocytes, NK-cells, macrophages effects were considered. The methods of enhancing immunity to viruses were proposed.

KEYWORDS: immunity to viruses IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, antibody, cytotoxic T-lymphocyte, NK-cells, macrophage